

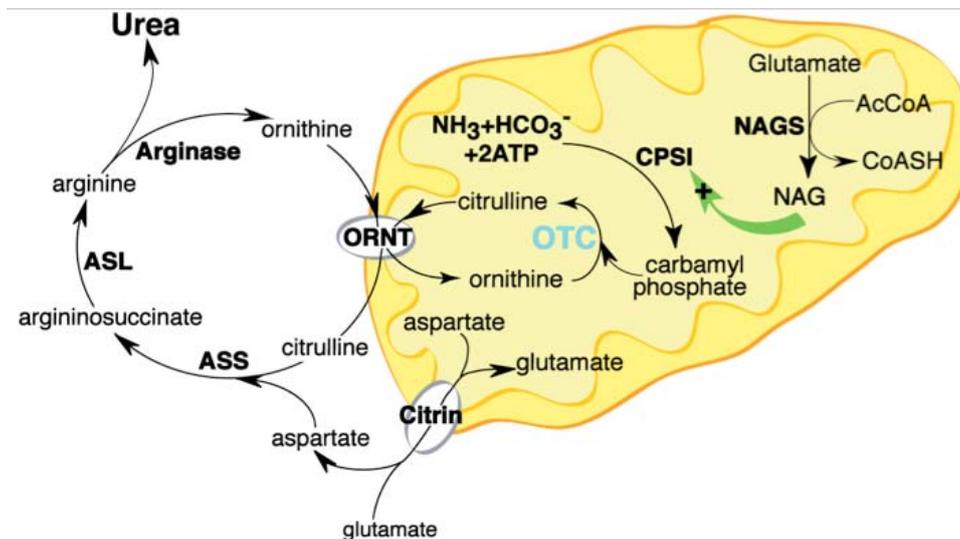
# Citrullinemia type II

Citrin 缺乏症（第二型瓜胺酸血症及新生兒膽汁鬱積症）

撰稿：王里勻

## 病因學

存在人體中的氮主要由蛋白質和氨基酸代謝產生，但血氨是一種對人體有毒害的物質。因此肝臟會進行尿素代謝反應，把血氨轉換成較無毒性的尿素，排放到尿液中。而 Citrin（見下圖紅框）為參與尿素代謝循環中的蛋白質之一，主要負責將 Aspartate 從粒線體運送至細胞質，讓 Aspartate 與 Citrulline（瓜胺酸）藉由酵素 Argininosuccinate synthase (ASS) 形成 Argininosuccinate (反應見下圖)。缺乏 Citrin 這個蛋白質，上述的反應及尿素代謝循環便遭到阻斷，因而引發瓜胺酸血症及高血氨症等臨床症狀。Citrin 缺乏症可分成兩種的臨床症狀表現：第二型瓜胺酸血症 (citrullinemia type II 簡稱 CTLN2) 及新生兒膽汁鬱積症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency 簡稱 NICCD)。



From : OTC deficiency website (<http://ureacycle.cnmcresearch.org/otc/>)

## 發生率

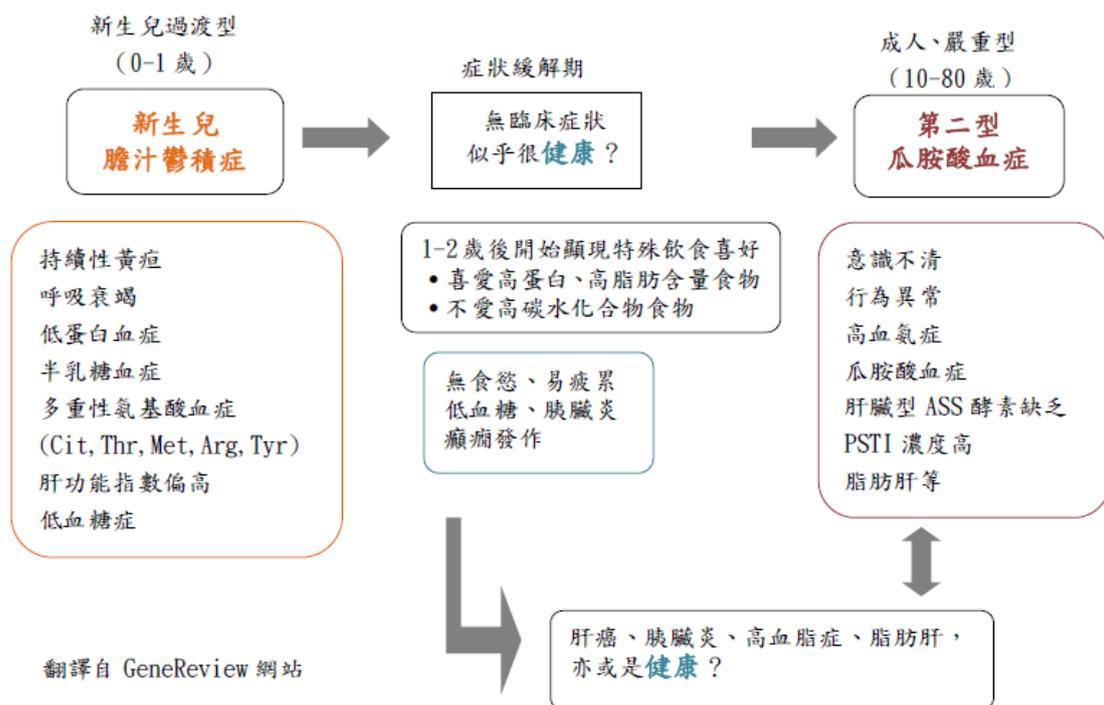
由於此疾病最早在日本被發現，先前一直認為 Citrin 缺乏症只發生在日本地區，但後來在其他國家也陸續有病例被報導。2005 年，日本針對日本本國及其他鄰近亞洲國家的 Citrin 突變基因研究論文中統計發表了此突變基因在日本及中國（中國黃河以南包含台灣）及韓國的帶因率：日本：1/65、中國：1/65、中國南部（包含台灣）：1/48、韓國：1/112。目前根據統計，台灣地區的發生率約一萬到兩萬分之一之間。

## 遺傳模式

Citrin 缺乏症屬於體染色體隱性遺傳。當各帶一個突變基因的父母（帶因者）會有 25%的機率會生下患病的子代，50%的機率生下無症狀的帶因者，25%的機率生下不帶有此突變基因的子代。

## 臨床表徵

Citrin 缺乏症可分成兩種的臨床症狀表現：第二型瓜胺酸血症（citrullinemia type II 簡稱 CTLN2）及新生兒膽汁鬱積症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency 簡稱 NICCD）。部分的新生兒膽汁鬱積症 NICCD 患者會在成年時期發展成第二型瓜胺酸血症 CTLN2。新生兒膽汁鬱積症(NICCD)由進展到第二型瓜胺酸血症 (CTLN2)的過程是漸進且緩慢的，病程發展可見下圖。



新生兒膽汁鬱積症(NICCD)通常發生在一歲之前，患者會有過度性的膽汁鬱積、脂肪肝、肝細胞纖維化、出生體重較輕、生長遲緩、低蛋白血症、凝血因子降低、溶血性貧血、肝腫大、程度不一的肝功能異常，也可能伴隨低血糖症。但患者的症狀通常不太嚴重，而且在適當的治療下這些症狀通常在一歲後便消失。約二歲後，這些兒童開始顯現出對於高蛋白及高脂肪食物的特殊愛好，並且對於高糖份及高碳水化合物的食物的厭惡。約十年或二十年過後，部分個案會發展成嚴重型的第二型瓜胺酸血症 (CTLN2)並出現神經精神症狀。

第二型瓜胺酸血症(CTLN2)主要在成年時期發病，發病年齡通常介於 20-50 歲之

間。症狀表現主要是因為反覆性的高血氨引發的神經精神症狀如：易怒、過動、妄想、嗜睡、失憶、抽痙性痙攣、昏迷等，而患者可能因為腦部水腫而死亡。患者的肝臟切片會發現脂肪肝及輕度的纖維化，但其肝功能並無異常，或只有輕度異常。

## 診斷

第二型瓜胺酸血症(CTLN2)及新生兒膽汁鬱積症(NICCD)的診斷主要以患者的血液生化數值為基礎，包含：

- 1)高血氨症、瓜胺酸血症及精胺酸血症(Argininemia)
- 2)血漿或血清的 threonine 與 serine 的濃度比值升高
- 3)血清的抑制胰臟分泌胰蛋白酶抑制素 pancreatic secretory trypsin inhibitor (簡稱 PSTI) 濃度升高。

第二型瓜胺酸血症的病人還會出現肝臟的 PSTI 濃度上升、Fischer 比值下降 (branched-chain amino acids : Val+Leu+Ile / aromatic amino acids :Tyr+Phe)支鏈氨基酸/芳香族氨基酸比值下降、ASS (精胺基琥珀酸鹽合成酶) 缺乏的情況會出現。新生兒膽汁鬱積症(NICCD)則是血清的半乳糖、多重的氨基酸血症 (Met , Phe 等)、黃疸、膽汁酸 total bile acids 及血清的  $\alpha$  胎兒蛋白濃度上升。

分子診斷方面 SLC25A13 是目前唯一已知與 Citrin 缺乏症相關的基因，若是臨床症狀懷疑可能是 Citrin 缺乏，可以接受 SLC25A13 基因突變檢查來確認診斷。

## 產前診斷

目前的產前檢查技術，還無法在產前就檢查出胎兒是否為 Citrin 缺乏症患者。唯有在已知其父母、或家族所攜有的致病突變基因為已知的情況下，才能在產前為胎兒實行產前檢查。

## 治療

新生兒膽汁鬱積症的新生兒需補充脂溶性維他命及使用含有中鏈脂肪的配方奶粉；若有出現半乳糖血症的症狀，則還需使用不含乳糖的配方奶粉。大部分的症狀會在一歲過後獲得緩解，僅少數的個案出現嚴重的肝功能異常，而需要肝臟移植的治療。

肝臟移植可幫助第二型瓜胺酸血症的病人避免受到高血氨症的威脅、矯正代謝不平衡的情況。口服精胺酸能幫助降低血氨濃度；飲食方面避免高熱量、高碳水化合物飲食，增加蛋白質的攝取，能幫助減輕高三酸甘油酯血症的情況。

## 日常生活照護

- 1.避免高血氨的情況發生，建議採取高脂肪、高蛋白、低碳水化合物的飲食方式。
- 2.避免攝取含有大量碳水化合物的肉類；避免喝酒或飲用含酒精飲料。
- 3.口服精胺酸能幫助降低血氨濃度。

## 病情監控

建議定期數月追蹤以下的血液生化數值：

- 1.血漿血氨濃度（特別是晚間或飲食後兩小時）
- 2.血漿瓜胺酸濃度
- 3.血清 PSTI 濃度。

## 注意避免以下事項：

- 1.避免低蛋白、高熱量（高碳水化合物）飲食：雖然在其他的尿素代謝異常疾病，都要採取低蛋白、高熱量的飲食，但是這對於 Citrin 缺乏症的患者反而造成傷害。因為高碳水化合物會提高 Nicotinamide adenine dinucleotide（菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸簡稱 NADH）的生成，反而造成患者有高血氨、脂肪肝、高三酸甘油酯血症的症狀發生。
2. 避免甘油及果糖的輸液注射：當患者出現腦部水腫症狀，應避免大量甘油(Glycerol)及果糖的輸液注射。因為上述物質分解過程生成的 NADH，會擾亂肝臟功能及產生有毒物質。注射 Mannitol 會是比較安全的選擇。
- 3.避免喝酒：喝酒會加速第二型瓜胺酸血症的發病。因為酒精脫氫酶（alcohol dehydrogenase (ADH)會促進生成 NADH。
- 4.用藥須知：避免使用 acetaminophen、rabeprozole、其他抗發炎或止痛藥。

## 參考資料

Gene Reviews : Citrin deficiency <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>

罕見疾病一點通網站